

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526779

(P2007-526779A)

(43) 公表日 平成19年9月20日(2007.9.20)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 F 2/28 (2006.01)	A 6 1 F 2/28	4 C 0 9 7
A 6 1 F 2/30 (2006.01)	A 6 1 F 2/30	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2006-515972 (P2006-515972)
(86) (22) 出願日	平成16年6月17日 (2004.6.17)
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月21日 (2006.2.21)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/006530
(87) 国際公開番号	W02005/000169
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005.1.6)
(31) 優先権主張番号	03014191.5
(32) 優先日	平成15年6月24日 (2003.6.24)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人	505473581 ドクター. エイチ. シー. ロベルト・マテ イス・スティフツング スイス連邦 2 5 4 4 ベトラッハ ビシ ュマツトシュトラーセ 1 2
(74) 代理人	100107515 弁理士 廣田 浩一
(74) 代理人	100107733 弁理士 流 良広
(74) 代理人	100115347 弁理士 松田 奈緒子

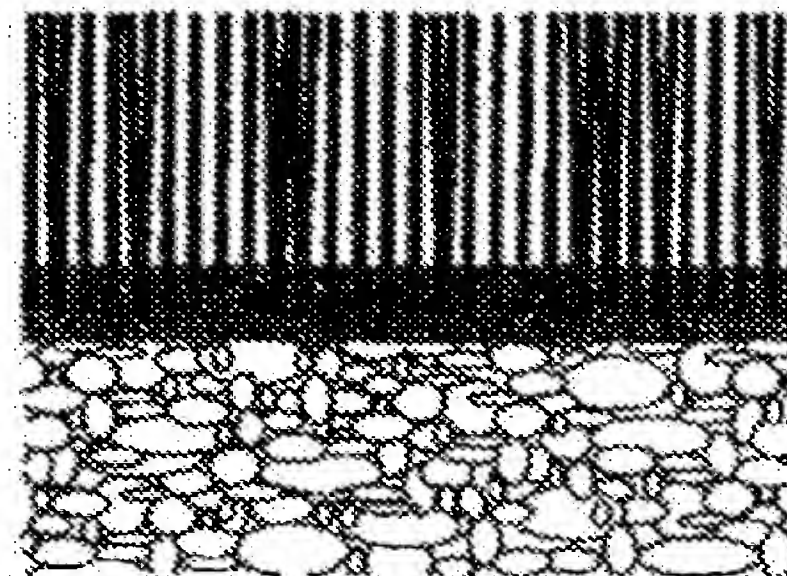
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 軟骨修復用人工器官

(57) 【要約】

【要約書】 軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官が記載される。人工器官は、高配向繊維の少なくとも1層、基底成分、及びこれらの間に提供される安定化領域からなる。該繊維は、基底成分に対して垂直方向に50%を超えて配列される。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（１）であって、
 少なくとも部分的な配向繊維（２）を含む少なくとも１層、
 前記繊維（２）の少なくとも１層を軟骨下環境で固定するための基底成分（４）、及び

前記繊維（２）を含む少なくとも１層と前記基底成分（４）の間に提供される安定化領域（３）

を含み、前記繊維（２）は、人工器官の挿入軸に原則的に並行に配列されることを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（１）。 10

【請求項 2】

前記繊維（２）は、５０％を超えて、好ましくは、９０％を超えて配列される請求項 1 に記載の人工器官。

【請求項 3】

前記繊維材料（２）は、鉱物、合成高分子、合成分子、天然高分子、天然分子、生物学由来の高分子、若しくは分子、生体高分子、又はこれらの組合せを含む請求項 1 又は 2 に記載の人工器官。

【請求項 4】

前記繊維径は、５０ｎｍから１ｍｍの範囲内である請求項 3 に記載の人工器官。

【請求項 5】

前記繊維径は、１μｍから２５０μｍの範囲内である請求項 4 に記載の人工器官。 20

【請求項 6】

前記繊維（２）は、０．１％から９９．９％の範囲内の液体吸収能力を有する請求項 3 から 5 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 7】

前記液体吸収能力は、２０．０％から９９．０％の範囲内である請求項 6 に記載の人工器官。

【請求項 8】

液体は、水溶液、及び／又は体液である請求項 6、又は 7 に記載の人工器官。

【請求項 9】

前記基底成分（４）は、代用骨として使用される材料を含む請求項 1 から 8 の少なくとも１つに記載の人工器官。 30

【請求項 10】

前記代用骨は、請求項 3 に記載の材料である請求項 9 に記載の人工器官。

【請求項 11】

前記材料は、次の成分、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、又はこれらの混合物の少なくとも１つを含む合成セラミックである請求項 9 に記載の人工器官。

【請求項 12】

前記リン酸カルシウムは、次の成分の少なくとも１つを含む請求項 11 に記載の人工器官：第二リン酸カルシウム（ $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）、無水第二リン酸カルシウム（ CaHPO_4 ）、 α -リン酸三カルシウム（ $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ）、 β -リン酸三カルシウム（ $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ）、カルシウム欠損ハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ）、ハイドロキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）、炭酸アパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$ ）、フルオロアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F}, \text{OH})_2$ ）、クロロアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl}, \text{OH})_2$ ）、ホワイトロックイト（ $(\text{Ca}, \text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$ ）、リン酸四カルシウム（ $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ）、オキシアパタイト（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ ）、 β -ピロリン酸カルシウム（ $\beta\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ ）、 α -ピロリン酸カルシウム、 γ -ピロリン酸カルシウム、リン酸八カルシウム（ $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ）。 40

【請求項 13】

前記材料は、金属、半金属、及び／又は非金属イオン、好ましくはマグネシウム、珪素、ナトリウム、カリウム、及び／又はリチウムを含む合成セラミックである請求項 9 に記載の人工器官。

【請求項 14】

前記材料は、少なくとも高分子成分、及び鉱物相を含む複合材料である請求項 9 から 11 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 15】

前記代用骨材料は、連続孔を伴う高多孔性である請求項 9 から 14 のいずれかに記載の人工器官。

10

【請求項 16】

前記基底成分 (4) の形状は、略円筒形又は円錐形である請求項 9 から 15 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 17】

前記基底成分 (4) の直径は 2 mm から 30 mm、高さは 1 mm から 30 mm の間で変動する請求項 16 に記載の人工器官。

【請求項 18】

前記基底成分 (4) の直径は 4 mm から 20 mm、好適な高さは 1 mm から 6 mm の間で変動する請求項 16 に記載の人工器官。

【請求項 19】

前記安定化領域 (3) は、少なくとも 1 層を含む帯域である請求項 1 から 18 の少なくとも 1 つに記載の人工器官。

20

【請求項 20】

前記帯域は、1 nm から 1 mm の厚さを有する請求項 19 に記載の人工器官。

【請求項 21】

前記帯域は、多孔性である請求項 19 又は 20 に記載の人工器官。

【請求項 22】

層システムは化学物質からなる請求項 19 から 21 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 23】

少なくとも 1 つの外部から添加される成分を更に含む請求項 1 から 22 の少なくとも 1 つに記載の人工器官。

30

【請求項 24】

前記成分は、様々な源の細胞である請求項 23 に記載の人工器官。

【請求項 25】

前記細胞は、自己細胞、同種異系細胞、外因性細胞、トランスフェクト細胞、及び／又は遺伝子組み換え細胞である請求項 24 に記載の人工器官。

【請求項 26】

軟骨細胞、軟骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、又はこれらの組合せは、繊維層 (2) 中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

【請求項 27】

骨芽細胞、骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、及びこれらの組合せは、基底成分 (4) 中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

40

【請求項 28】

血液、又は血液の 1 部は基底成分 (4) 中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

【請求項 29】

医薬組成物が含まれる請求項 23 に記載の人工器官。

【請求項 30】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官 (1) であって、
少なくとも部分的な配向繊維 (2) を含む少なくとも 1 層、

50

前記繊維（２）の少なくとも１層を軟骨下環境で固定するための基底成分（４）、及び

前記繊維（２）を含む少なくとも１層と前記基底成分（４）の間に提供される安定化領域（３）

を含み、前記繊維（２）は、繊維に面する基底成分の上面に原則的に垂直に配列されることを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（１）。

【請求項３１】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（１）であって、
繊維（２）を含む少なくとも１層、

前記繊維（２）の少なくとも１層を軟骨下環境で固定するための基底成分（４）、及び

前記繊維（２）を含む少なくとも１層と前記基底成分（４）の間に提供される細胞境界層

を含むことを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（１）。

【請求項３２】

人間、及び動物の関節に移植するための請求項１から３１の少なくとも１つに記載の人工器官の用途。

【請求項３３】

関節軟骨組織の再生のための請求項３２に記載の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官を対象とする。該人工器官は、関節軟骨置換材料として、及び関節軟骨組織再生用足場として有用である。

【背景技術】

【０００２】

関節軟骨組織は、可動関節を形成する全ての骨端を覆う。弾性組織は、関節において重要な摩擦、潤滑、及び摩擦特性を提供する。更に、緩衝器として作用し、下骨に負荷を分散する。関節軟骨が無いと応力及び摩擦が起こり、関節を動かすことができない。関節軟骨の再生能力は非常に限定されている。この組織が、外傷的事象、又は慢性変性及び進行性変性により損傷、又は損失されると、大抵、有痛性の関節症になり、関節運動の範囲が減少する。

【０００３】

関節軟骨の損傷、及び変性に対する治療のための方法がいくつかこの数十年で確立されている。今日の整形外科手術で適用される一般的な技術には、骨軟骨移植、マイクロフラクチャー法、表面密封加熱処理、シェービング、自家軟骨細胞移植（ＡＣＴ）、又は関節全置換がある。

【０００４】

関節置換術では、金属、セラミック及び／又はプラスチック部品が部分的乃至全体的に損傷、又は変性関節の置換に使用され、既に長期間にわたりかなり成功している流儀である。同種移植材料の使用は、ある程度小規模な移植には成功しているが、優れた品質の同種移植片はほとんど無い。

【０００５】

骨軟骨移植（即ち、自家骨軟骨移植）、又は自家軟骨細胞移植（ＡＣＴ）は、関節全置換がまだ必要とされていなければいつでも適用される。これらの方法は、関節の小さな部分的欠損を治療するために使用できる。自家骨軟骨移植では、非加重領域で採取された骨軟骨プラグで欠損が充填される。自家軟骨細胞移植では、軟骨細胞が生検により採取されて体外で培養され、高濃縮の細胞浮遊液が欠損領域を覆う（人工、又は自己の）膜の下に

10

20

30

40

50

注入される。

【0006】

通例、軟骨組織を永久的に固体の人工挿入物と置換しても対峙する関節接合面が凹凸、又は挿入物の硬さで損傷されるため、十分でなかった。従って移植技術は、関節軟骨置換用の、生体適合性材料などの代用軟骨材料及び構造等の研究を更に進めなければならなかった。

【0007】

例えば、特許文献1は、生体適合性の乾燥多孔性体積マトリクス及び、少なくとも生体吸収性繊維、及び基底成分を含む人工関節軟骨を開示する。該マトリクスは、関節軟骨細胞の内殖、及び本来の関節力の支援に適応した生体吸収性足場を定着させる。有効な繊維は、コラーゲン、レチクリン、エラスチン、セルロース、アルギン酸、キトサン、又はこれらの合成、及び生合成相似器官を含む。繊維は、ほぼ周囲に伸長し、又はほぼ放射状に伸長する方向に整えられる。基底成分は、繊維マトリクスを用いる支持体として提供される。そのような人工器官を骨に確実に配置するために欠損骨の相補的開口に適合するよう構成される。基底成分は、コラーゲン分散体、及びリン酸三カルシウムとヒドロキシアパタイトからなる組成物を含む複合材料である。

10

【0008】

しかしながら、上記構成の機能は、常に十分ではないことが示されている。既知の人工関節軟骨は、その構造のために、しばしば不安定であるので、よって、膝、及び股関節等の軟骨関節を再度修復するために、別に外科手術を行って関節領域を置換しなければなら

20

【0009】

【特許文献1】米国特許第5,624,463号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

この状況を考慮して、関節軟骨置換材料の分野において、改善された構造安定性を有し、及び骨において的確に位置決めする天然の吸収性材料、又はそれらの相似物からなる、人工関節軟骨として適切な構造が必要とされている。同時に、人工器官は生体力学的に通常の関節力に耐えることができ、軟骨組織、又は軟骨状組織の修復、及び置換を促進できるべきである。

30

これらの目的は請求項1に記載の人工器官により解決される。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、少なくとも1層の配向繊維を含む層、該繊維を軟骨下環境で固定するための基底成分、及び該繊維の少なくとも1層と該基底成分の間に提供される安定化領域を含む、軟骨又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官に関し、該繊維は、該基底成分の挿入軸に原則的に並行に、即ち、関節面の平面に垂直に配列される。

【0012】

本発明の更なる態様により、軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官は、少なくとも1層の繊維を含む層、該繊維を軟骨下環境で固定するための基底成分、及び繊維と該基底成分の間に提供される安定化領域を含むように提案され、基底成分と繊維の間には細胞境界層が提供される。

40

従属項は、本発明の人工器官の好適な実施形態に関する。

【0013】

人工関節軟骨の安定化は、上記の少なくとも1層の配向繊維を含む層と該基底成分の間に安定化領域を提供し、及び繊維に面する基底成分の上面に対して通常垂直方向である該繊維の特定配列、例えば、基底成分の挿入軸に対して50%を超えて並列であることで原則的に改善可能であることが意外にも分かっている。安定化領域が「接着成分」として役割を果たすことで基底成分及び繊維と一緒に保持可能である。層における繊維の特定配列

50

は、優れた力学的安定性を提供する軟骨、及び軟骨状組織に完全に似ている。同時に、関節軟骨細胞の内成長の基底が提供され、結果的に迅速な軟骨増殖をもたらし、よって長期間にわたる軟骨置換が保障される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

図面から分かるように、繊維(2)は、繊維に面する基底成分(4)の上面に対して原則的に垂直方向に配列される。従って、繊維は、基底成分(4)に対して垂直方向にブラシのような構造を形成する。繊維(2)は、基底成分(4)の上面に対して垂直方向に50%を超えて配列可能である。基底成分(4)に対して垂直方向に90%を超えて配列されることが好ましい。繊維(2)は、配列方向を変更し、ブラシのような構造の最上端に自己組織化し得る。これは、移植後の圧力下で起こり得る。

10

【0015】

原理上、生体適合性がある限りいずれの材料も繊維(2)に使用可能である。材料は生分解性でもあることが好ましい。構造(2)の安定性を向上するために、繊維材料の一部を架橋してもよい。本発明の好適な実施形態において、繊維(2)は、鉱物材料、合成高分子、合成分子、天然高分子、天然分子、生物工学由来の高分子、若しくは分子、生体高分子、又はこれらの組合せを含む。

【0016】

繊維(2)そのものは、構造に限定されない。構造は、一直線、ひねり、カール、又は三次構造であり得る。これらの組合せも使用可能である。更に、繊維(2)そのものは、直線状、分岐状、又はグラフト状が可能である。

20

【0017】

本発明により、繊維(2)の形状、及び特徴は、均質であり、又は化学的、物理的組成、及び由来を含む、既に示した様々な形態の各種繊維の組合せからなり得る。繊維間の固定間隔は、広範囲内、即ち、1nmから1mmの間で変化可能であり、好適な繊維間の固定間隔は、1μmから100μmである。間隔は、均一、又は不均一であり得る。不均一間隔の例は、勾配状分布、ランダム分布、特定パターン配列、又はこれらの組合せが挙げられる。

【0018】

本発明の人工器官の繊維(2)は、任意の長さの単繊維、又は多繊維として提供可能である。繊維配置は、織る、織らない、ねじる、編む、又はこれらの組合せが可能である。必要であれば、繊維(2)の横断面は中実、又は中空でもよい。

30

【0019】

本発明により、繊維径は、広範囲に変化し得るが、50nmから1mmの範囲が有利に提案され、好ましくは、1μmから250μmの範囲である。

【0020】

本発明によれば、繊維(2)は、人工器官(1)の最終用途次第で、柔構造、又は剛構造であり得る。関節、又は相対する組織の関節接合に適合させる場合、繊維(2)は柔構造を形成すべきである。

【0021】

40

高配向繊維(2)の層に対して鉱物繊維を使用する場合、ガラス状構造、結晶性構造、又はその組合せを伴う合成鉱物、天然鉱物から選択され得る。

【0022】

繊維材料は、通常均一である。本発明の人工器官(1)の最終用途次第で、繊維材料は不均一でもよく、即ち、多様な材料から選択可能であり、又は上記材料の工学的組合せよりなり得る。

【0023】

しかしながら、時には、繊維(2)は、既に記載した材料の1つ以上で被覆、又はグラフトされる。

【0024】

50

本発明の各種形態において、繊維材料は、溶媒と相互作用して液体吸収能力を有することが可能である。好ましくは、液体吸収能力は、0.1%から99.9%であり、より好ましくは20.0%から99.0%である。

【0025】

通常、繊維(2)に吸収される液体は、人工器官(1)が移植される位置に存在する水、及び／又は体液である。水、及び／又は体液を吸収する際に、繊維(2)は有利にゲルを形成するか、又はゲル状に変化する。

【0026】

水、及び／又は、体液の摂取により、繊維(2)は膨潤し、従って、繊維成分内で内圧が形成される。圧力は、構造の安定化を助ける。更に、細胞を含む外部から追加された成分は、天然の軟骨として繊維構造内の圧力下で取り込まれる。

10

【0027】

繊維(2)の1層がよい結果をもたらすことが、既に示された。しかしながら、場合によっては、もちろん、本発明の人工器官(1)の最終用途次第で2、3層の繊維を備えるのが賢明な場合があり得る。多層構造の組立ては、前端—前端、前端—後端、又は後端—後端、及びこれらの組合せが可能である。また、異なる層の間の明らかな接合境界を失くし、連続的な介在集合体とすることも可能である。

【0028】

本発明の人工器官(1)は、更なる本質的な構造成分として、基底成分(4)を含む。基底成分(4)の機能は、繊維(2)を軟骨下環境で固定することである。この軟骨下固定機能は、移植時に人工器官(1)の定位置での保持を支援する。基底成分(4)は、様々な大きさ及び形状が可能である。好ましくは、基底成分(4)の形状は略円筒形又は円錐形である。基底成分(4)の直径は、段階的に、又は連続移行帯内で任意の大きさに変化可能である。実際には、直径は欠損の大きさに対応し2mmから30mm、全高は1mmから30mmの間で変動する。基底成分(4)の上面は、通常、平らであるか、又は置換される軟骨下板、若しくは軟骨表面の形状を模倣する。

20

【0029】

本発明の人工器官(1)の基底成分(4)の材料は、通常、代用骨として使用される材料であり得る。例えば、材料としては、繊維(2)の材料に関連して上記に記載する材料が挙げられる。必要に応じて、基底成分(4)の材料は合成セラミックである。セラミックは、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、又はこれらの混合物の群の1つ、又はいくつかから選択可能である。

30

【0030】

人工器官(1)の基底成分(4)がリン酸カルシウムであれば、次の組成物群の1つが好適である：第二リン酸カルシウム($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、無水第二リン酸カルシウム(CaHPO_4)、 α -リン酸三カルシウム($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、 β -リン酸三カルシウム($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、カルシウム欠損ヒドロキシアパタイト($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$)、ヒドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、炭酸アパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$)、フルオロアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F}, \text{OH})_2$)、クロロアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl}, \text{OH})_2$)、ホワイトロッカイト($(\text{Ca}, \text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$)、リン酸四カルシウム($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)、オキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$)、 β -ピロリン酸カルシウム($\beta\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$)、 α -ピロリン酸カルシウム、 γ -ピロリン酸カルシウム、リン酸八カルシウム($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)。

40

【0031】

金属、半金属、及び／又は非金属イオン、好ましくはマグネシウム、珪素、ナトリウム、カリウム、ストロンチウム、及び／又はリチウムでドーピングされた、又は混合された上記鉱物材料を有することもできる。

【0032】

50

本発明の他の好適な実施形態において、基底成分（４）の材料は、鉱物、無機、有機、生物学的、及び／又は生物工学由来の非結晶成分、及び鉱物結晶成分を含む複合材料である。非結晶成分は、しばしば高分子性質である。

【００３３】

本発明の好適な実施形態において、基底成分（４）の材料構造は、連続孔を伴う高多孔性である。これにより任意の物質、及び細胞が軟骨下環境で基底成分（４）にそれぞれ拡散、又は移動可能となる。

【００３４】

本発明の人工器官（１）の第３成分は、該１層以上の配向繊維含有層と該基底成分（４）の間に提供される安定化領域（３）である。安定化領域（３）は、本発明の人工器官（１）の他の２つの必須要素の間に機械、物理、又は化学結合で提供される。安定化領域（３）の他の機能は、上記の特定のブラシのような配置に配置済みの繊維（２）を安定化し、及び保持することである。これは、例えば、編む、織る、移植する、接着する、埋め込む、又は他の機械的、物理的、若しくは化学的方法で達成可能である。繊維（２）と安定化領域（３）の間の相互作用は、物理的／化学的、静電気の、又は共有結合の化学的性質、又はこれらの組合せからなり得る。

【００３５】

本発明の好適な実施形態において、安定化領域（３）は、追加的材料、化学物質、基底成分（４）材料そのもの、繊維そのもの、又はこれらの組合せからなる。本発明の人工器官（１）の最終用途次第で、安定化システム（３）は、繊維（２）の１端、両端、又は２端間のどこかに配置される。

【００３６】

安定化領域（３）は、基底成分（４）からブラシのような繊維構造（２）に細胞、及び血液が拡散するのを防ぐための境界としても機能する。しかしながら、多孔性であり、及び／又は選択的に、又は非選択的に細胞の通過が可能となる特定の孔を有する安定化領域（３）を備えることも可能である。

【００３７】

本発明の更なる実施形態において、人工器官（１）の安定化領域（３）は、少なくとも１層を含む帯域として提供される。帯域の厚さは、詳細には限定されず、広範囲間、例えば、１ｎｍから１ｍｍの間で変化可能である。

【００３８】

本発明の人工器官（１）の他の好適な実施形態において、外部から添加される成分は、高配向繊維（２）の少なくとも１層、基底成分（４）、又は両者のいずれかに含まれる。通常、該成分は、繊維層（２）及び／又は基底成分（４）中に分散される。該成分は、様々な源の細胞であり得る。その機能は、軟骨物質の生成を支援し、人工器官（１）の治癒、一体化、及び機械的性質の向上を強化することである。

【００３９】

細胞は、好ましくは、自己細胞、同種異系細胞、外因性細胞、トランスフェクト細胞、及び／又は遺伝子組み換え細胞である。

【００４０】

繊維層（２）中に存在可能な特に好適な細胞は、軟骨細胞、軟骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、又はこれらの組合せである。基底成分（４）に含まれる細胞の例は、骨芽細胞、骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、及びこれらの組合せが挙げられる。時には、基底成分（４）に血液、又は血液の１部を含むように望むこともできる。

【００４１】

他の内部に添加される成分の例は、成長因子、改変ペプチド配列、又は抗生物質を含む医薬組成物が挙げられる。

【００４２】

他の内部に添加される成分の例は、タンパク質、グリコアミノグリカン（glycosaminoglycan）、炭水化物、又はポリエチレンオキサイドを含むゲル化組成物

10

20

30

40

50

である。これらの成分は、遊離成分として追加可能であり、又は洗い出されるのを防ぐために、化学的、物理的、又は取込方法により請求項1の人工器官内で固定化可能である。

【0043】

本発明の人工器官は、人間、及び動物の関節等の欠損、疾病、又は壊死した軟骨部に直接移植可能である。これらの関節の例として、股関節、肘、及び膝関節における軟骨部が挙げられる。通常、外科手術により人工器官が関節へ移植される。例えば、挿入方法は、次の通りである。

第1工程において、欠損領域は清潔にされ、及び骨軟骨プラグがチゼルで取り除かれる。特別な機器により深さ及び幅に合わせて底部、及び壁部を正確に整えることができる。請求項1に記載の人工器官は、基底成分(4)の上端が軟骨及び骨を分ける石灰化帯域と同じ高さになるような位置に注意深く圧入される。繊維層(2)の上面は、周囲の軟骨の高さと均等でなければならない。高差は修正し整えても構わない。

10

手術は、切開、又は関節鏡視下手術のどちらかで実行される。

【0044】

既に上述の通り、人工器官(1)は、細胞を播種しても、又は追加的な物質、又は細胞を添加してもよい。通常は、当該分野で確立されている方法により試験管で培養した後、細胞の播種が行われる。しかしながら、手術中に患者から細胞を採取し、細胞が清浄された後に足場を播種することも可能である。

【0045】

特別な用途に対して、手術中に請求項1の人工器官を組み立てることも可能である。即ち、基底成分(4)がまず初めに移植され、次に繊維層(2)が安定化層(3)の形成下の基底成分(4)上に固定される。繊維層(2)の高さは、固定化処置、例えば、シェービング、又は熱処理の後に、関節の輪郭に適合される。

20

【実施例】

【0046】

本発明は、以下の実施例により詳細に説明される。

実施例1

直径5mm、及び高さ10mmの円柱形のβ-リン酸三カルシウム連続多孔質体を軟骨下アンカー(subchondral anchor)として、及び直径25μmのポリメタクリル酸ヒドロキシエチル(pHEMA)配向繊維の4mm層をセメント反応によりアンカーに移植される配向繊維層として、人工器官を作製する。pHEMA繊維の垂直配置はランダムであるが、ぎっしり詰まっている。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

30

【0047】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第1工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。続いて、移植片のアンカーが食塩水に浸されてから、人工器官が万能案内具を介して挿入される。繊維層がぴったり適合し、膨潤するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。最後に、必要であれば、人工器官の表面が、関節面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。

40

【0048】

実施例2

直径8mm、及び高さ15mmの円柱形のヒドロキシアパタイト連続多孔質体を軟骨下アンカー(subchondral anchor)として、及び直径1μmから50μmの配向したメチルセルロースの化学的誘導体繊維の4mm層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維層は縫込みで得られ、及び包埋によりアンカーに化学的に移植される。メチルセルロースの垂直配置は明確な2次元パターンである。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

【0049】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第1工程に

50

において、チゼルが軟骨、及び欠損部位の骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。続いて、採取した骨髄間質細胞がセラミックアンカーに添加される。次に、人工器官が万能案内具を介して挿入される。繊維層がぴったり適合し、膨潤するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。最後に、必要であれば、人工器官の表面が、関節面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。

【0050】

実施例 3

直径 12 mm、及び高さ 10 mm の円柱形の β -リン酸三カルシウムと硫酸カルシウム組成物の連続多孔質体を軟骨下アンカー (subchondral anchor) として、及び直径 0.5 μ m から 30 μ m のポリプロピレンとポリエーテルエーテルケトンの高配向繊維の 5 mm 混合層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維の垂直配置はランダムであるが、ぎっしり詰まっている。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

10

【0051】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第 1 工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。骨髄間質細胞、及び多血小板血漿がアンカーに添加され、続いて、人工器官が万能案内具を介して挿入される。ぴったり適合するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。必要であれば、人工器官の表面が、接合面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。

20

【0052】

実施例 4

直径 30 mm、及び高さ 25 mm の凸面湾曲している円柱形の β -リン酸三カルシウム連続多孔質体を軟骨下アンカー (subchondral anchor) として、及び直径約 10 μ m のブルロニック^(R) 高配向繊維の 6 mm 層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維の垂直配置はランダムであるが、繊維の 5% から 80% が最近隣の繊維と架橋する。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

【0053】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第 1 工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。多血小板血漿がアンカーに添加され、続いて、人工器官が万能案内具を介して挿入される。繊維層がぴったり適合し、膨潤挙動のため、人工器官を追加的に固定する必要はない。人工器官の表面は、最終的に関節面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。

30

【0054】

実施例 5

直径 8 mm、及び高さ 10 mm の円柱形の β -リン酸三カルシウム連続多孔質体を軟骨下アンカー (subchondral anchor) として、及び直径 1 μ m から 30 μ m のアルギン酸塩高配向繊維の 3 mm 層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維の垂直配置はランダムであるが、繊維の 50% から 95% が最近隣の繊維と架橋する。層の繊維は繊維層とアンカーの間の境界として機能するセラミック層に包埋される。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

40

【0055】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第 1 工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。骨髄間質細胞がアンカーに添加され、続いて、人工器官が万能案内具を介して挿入される。ぴったり適合するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。必要であれば、人工器官の表面は、最終的に接合面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。最終的に、軟骨細胞が細胞

50

浮遊液として層に添加される。

【0056】

実施例 6

直径 4 mm、及び高さ 5 mm の円柱形のカルシウム欠損ハイドロキシアパタイト (C D H A) 連続多孔質体を軟骨下アンカー (s u b c h o n d r a l a n c h o r) として、及び直径 0.5 μ m から 50 μ m の高配向キトサン繊維の 3 mm 層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維の垂直配置はランダムである。層の繊維は繊維層とアンカーの間の選択的境界として機能するセラミック層に包埋される。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

【0057】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第 1 工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。骨髄間質細胞がアンカーに追加され、続いて、人工器官が万能案内具を介して挿入される。ぴったり適合するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。必要であれば、人工器官の表面は、最終的に関節面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。

【0058】

実施例 7

直径 10 mm、及び高さ 10 mm の円柱形の β -リン酸三カルシウム連続多孔質体を軟骨下アンカー (s u b c h o n d r a l a n c h o r) として、及び直径が最大 50 μ m のポリエチレングリコール (P E G) 高配向繊維の 3 mm 層を配向繊維層として、人工器官を作製する繊維の垂直配置は、所定のパターンに準じる。繊維の約 50 % が最近隣の繊維と架橋する。層の繊維は繊維層とアンカーの間の境界として機能するセラミック層に包埋される。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

【0059】

適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。移植の第 1 工程において、チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。骨髄間質細胞がアンカーに追加され、続いて、人工器官が万能案内具を介して挿入される。ぴったり適合するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。必要であれば、人工器官の表面は、最終的に関節面の正確な湾曲、及び周囲の関節面高さに適合するように表面再生される。最終的に、軟骨細胞が浮遊細胞液として繊維層に添加される。

【0060】

実施例 8

直径 4 mm、及び高さ 5 mm の円柱形のカルシウム欠損ハイドロキシアパタイト連続多孔質体を軟骨下アンカー (s u b c h o n d r a l a n c h o r) として、及びヒアルロン酸繊維をコラーゲン繊維と混合した、どちらの材料も直径が 0.1 μ m から 25 μ m の高配向繊維の 3 mm 層を配向繊維層として、人工器官を作製する。繊維の垂直配置はランダムであるが、繊維の約 70 % から 100 % が架橋する。層の繊維は繊維層とアンカーの間の選択的境界として機能するセラミック層に包埋される。得られる人工器官は、軟骨修復用の理想的な移植片である。

【0061】

自家軟骨細胞が層に追加され、人工器官が試験管で予備培養される。移植のため、適切な大きさの管状チゼルが、関節の欠損部位に垂直に導入される。チゼルが欠損部位の軟骨、及び骨基部に入り込む。欠損寸法は人工器官の特定の規模に対応する深さ、及び直径に整えられる。多血小板血漿がアンカーに追加され、続いて、人工器官が特別な案内具を介して挿入される。ぴったり適合するため、人工器官を追加的に固定する必要はない。

【図面の簡単な説明】

【0062】

発明を実施するための最良の形態以降の記載を、本発明の人工器官の実施形態を示す断

10

20

30

40

50

面図である添付の図面と一緒に読むことで、本発明に対する理解を深めることができる。

【図 1】図面は、本発明を具象化する人工器官（１）の好適な形態を示す。人工器官（１）は、生体適合性、及び／又は少なくとも部分的に吸収性がある材料の配向繊維（２）を少なくとも１層含む層、安定化領域（３）、及び骨置換材料の基底成分（４）を含む。

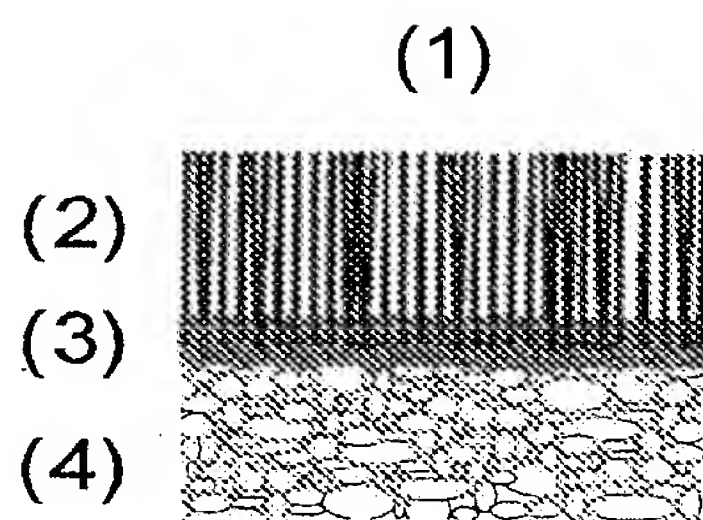
【符号の説明】

【 0 0 6 3 】

1	人工器官
2	繊維
3	安定化領域
4	基底成分

【図 1】

Figure 1



【手続補正書】

【提出日】平成17年5月17日(2005.5.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官(1)であって、
少なくとも部分的な配向繊維(2)を含む少なくとも1層、
前記繊維(2)の少なくとも1層を軟骨下環境で固定するための基底成分(4)、及び

前記繊維(2)を含む少なくとも1層と前記基底成分(4)の間に提供される安定化領域(3)

を含み、前記繊維(2)は、人工器官の挿入軸に原則的に並行に配列され、及びブラシのような構造を形成することを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官(1)。

【請求項2】

前記繊維(2)は、50%を超えて、好ましくは、90%を超えて配列される請求項1に記載の人工器官。

【請求項3】

前記繊維材料(2)は、鉱物、合成高分子、合成分子、天然高分子、天然分子、生物学由来の高分子、若しくは分子、生体高分子、又はこれらの組合せを含む請求項1又は2に記載の人工器官。

【請求項4】

前記繊維径は、50nmから1mmの範囲内である請求項3に記載の人工器官。

【請求項5】

前記繊維径は、1μmから250μmの範囲内である請求項4に記載の人工器官。

【請求項6】

前記繊維(2)は、0.1%から99.9%の範囲内の液体吸収能力を有する請求項3から5のいずれかに記載の人工器官。

【請求項7】

前記液体吸収能力は、20.0%から99.0%の範囲内である請求項6に記載の人工器官。

【請求項8】

液体は、水溶液、及び／又は体液である請求項6、又は7に記載の人工器官。

【請求項9】

前記基底成分(4)は、代用骨として使用される材料を含む請求項1から8の少なくとも1つに記載の人工器官。

【請求項10】

前記代用骨は、請求項3に記載の材料である請求項9に記載の人工器官。

【請求項11】

前記材料は、次の成分、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、又はこれらの混合物の少なくとも1つを含む合成セラミックである請求項9に記載の人工器官。

【請求項12】

前記リン酸カルシウムは、次の成分の少なくとも1つを含む請求項11に記載の人工器官：第二リン酸カルシウム($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、無水第二リン酸カルシウム(CaHPO_4)、 α -リン酸三カルシウム($\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、 β -リン酸三カルシウム($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、カルシウム欠損ハイドロキシアパタイト(Ca_9 (

$\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$)、ハイドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)、炭酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$)、フルオロアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F}, \text{OH})_2$)、クロロアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl}, \text{OH})_2$)、ホワイトロッカイト ($(\text{Ca}, \text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$)、リン酸四カルシウム ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)、オキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$)、 β -ピロリン酸カルシウム ($\beta\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$)、 α -ピロリン酸カルシウム、 γ -ピロリン酸カルシウム、リン酸八カルシウム ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)。

【請求項 13】

前記材料は、金属、半金属、及び／又は非金属イオン、好ましくはマグネシウム、珪素、ナトリウム、カリウム、及び／又はリチウムを含む合成セラミックである請求項 9 に記載の人工器官。

【請求項 14】

前記材料は、少なくとも高分子成分、及び鉱物相を含む複合材料である請求項 9 から 11 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 15】

前記代用骨材料は、連続孔を伴う高多孔性である請求項 9 から 14 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 16】

前記基底成分 (4) の形状は、略円筒形又は円錐形である請求項 9 から 15 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 17】

前記基底成分 (4) の直径は 2 mm から 30 mm、高さは 1 mm から 30 mm の間で変動する請求項 16 に記載の人工器官。

【請求項 18】

前記基底成分 (4) の直径は 4 mm から 20 mm、好適な高さは 1 mm から 6 mm の間で変動する請求項 16 に記載の人工器官。

【請求項 19】

前記安定化領域 (3) は、少なくとも 1 層を含む帯域である請求項 1 から 18 の少なくとも 1 つに記載の人工器官。

【請求項 20】

前記帯域は、1 nm から 1 mm の厚さを有する請求項 19 に記載の人工器官。

【請求項 21】

前記帯域は、多孔性である請求項 19 又は 20 に記載の人工器官。

【請求項 22】

層システムは化学物質からなる請求項 19 から 21 のいずれかに記載の人工器官。

【請求項 23】

少なくとも 1 つの外部から添加される成分を更に含む請求項 1 から 22 の少なくとも 1 つに記載の人工器官。

【請求項 24】

前記成分は、様々な源の細胞である請求項 23 に記載の人工器官。

【請求項 25】

前記細胞は、自己細胞、同種異系細胞、外因性細胞、トランスフェクト細胞、及び／又は遺伝子組み換え細胞である請求項 24 に記載の人工器官。

【請求項 26】

軟骨細胞、軟骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、又はこれらの組合せは、繊維層 (2) 中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

【請求項 27】

骨芽細胞、骨前駆細胞、多能性細胞、全能性細胞、及びこれらの組合せは、基底成分 (4) 中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

【請求項 28】

血液、又は血液の 1 部は基底成分（4）中に存在する請求項 23、24、又は 25 に記載の人工器官。

【請求項 29】

医薬組成物が含まれる請求項 23 に記載の人工器官。

【請求項 30】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（1）であって、
少なくとも部分的な配向繊維（2）を含む少なくとも 1 層、
前記繊維（2）の少なくとも 1 層を軟骨下環境で固定するための基底成分（4）、及び

前記繊維（2）を含む少なくとも 1 層と前記基底成分（4）の間に提供される安定化領域（3）

を含み、前記繊維（2）は、繊維に面する基底成分の上面に原則的に垂直に配列されることを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（1）。

【請求項 31】

軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（1）であって、
繊維（2）を含む少なくとも 1 層、
前記繊維（2）の少なくとも 1 層を軟骨下環境で固定するための基底成分（4）、及び

前記繊維（2）を含む少なくとも 1 層と前記基底成分（4）の間に提供される細胞境界層

を含むことを特徴とする軟骨、又は軟骨状組織を修復若しくは置換するための人工器官（1）。

【請求項 32】

人間、及び動物の関節に移植するための請求項 1 から 31 の少なくとも 1 つに記載の人工器官の用途。

【請求項 33】

関節軟骨組織の再生のための請求項 32 に記載の用途。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/006530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F2/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/53768 A (KIESWETTER KRISTINE ;NIEDERAUER GABRIELE G (US); LEATHERBURY NEIL) 3 December 1998 (1998-12-03) page 1, line 50 - line 55 page 2, line 14 - page 7, line 10 page 15, line 17 - line 26; claim 6	1-30
Y	US 2001/039455 A1 (JACKSON DOUGLAS W ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08) paragraph [0109] paragraph [0111]; figure 1	1-30
A	EP 1 277 450 A (ETHICON INC) 22 January 2003 (2003-01-22) column 4, line 50 - line 55	1,30
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2004

Date of mailing of the international search report

28. 12. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Arjona Lopez, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/006530

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 624 463 A (LI SHU-TUNG ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) cited in the application column 5, line 33 - line 49 column 10, line 8 - line 35 -----	1,9. 16-18,30
A	US 5 607 474 A (ATHANASIOU KYRIACOS A ET AL) 4 March 1997 (1997-03-04) column 4, line 25 - line 31; figure 1 -----	1,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006530

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2004/ 006530

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-30

A prosthetic device for repairing or replacing cartilage comprising at least one layer comprising at least partially oriented fibers, a base component to anchor said layer of fibers in subchondral environment and a stabilization area between said at least one layer comprising fibers and said base component.

2. claim: 31

A prosthetic device for repairing or replacing cartilage comprising at least one layer comprising fibers, a base component to anchor said layer of fibers in subchondral environment and a cell barrier layer between said at least one layer comprising fibers and said base component.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/006530

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9853768	A	03-12-1998	AU 738334 B2	13-09-2001
			AU 7706398 A	30-12-1998
			CA 2291718 A1	03-12-1998
			EP 1014897 A1	05-07-2000
			JP 2002501418 T	15-01-2002
			WO 9853768 A1	03-12-1998
			US 2003075822 A1	24-04-2003
			US 6511511 B1	28-01-2003
US 2001039455	A1	08-11-2001	US 6632246 B1	14-10-2003
			AU 9050401 A	11-12-2001
			CA 2403381 A1	06-12-2001
			EP 1304981 A1	02-05-2003
			JP 2004520855 T	15-07-2004
			WO 0191672 A1	06-12-2001
			US 2004039447 A1	26-02-2004
			US 2004162622 A1	19-08-2004
EP 1277450	A	22-01-2003	US 2003004578 A1	02-01-2003
			AU 4894202 A	02-01-2003
			CA 2391697 A1	28-12-2002
			EP 1277450 A2	22-01-2003
			JP 2003102755 A	08-04-2003
US 5624463	A	29-04-1997	US 5306311 A	26-04-1994
			US 5108438 A	28-04-1992
			US 5007934 A	16-04-1991
			US 4880429 A	14-11-1989
			US 5681353 A	28-10-1997
			US 5735903 A	07-04-1998
			US 5735902 A	07-04-1998
			AU 669686 B2	20-06-1996
			AU 3229193 A	19-07-1993
			CA 2125967 A1	24-06-1993
			EP 0617598 A1	05-10-1994
			JP 7505792 T	29-06-1995
			US 6042610 A	28-03-2000
			WO 9311723 A1	24-06-1993
			AT 155668 T	15-08-1997
			AU 647144 B2	17-03-1994
			AU 7959191 A	27-11-1991
			CA 2082427 A1	08-11-1991
			DE 69126971 D1	04-09-1997
			DE 69126971 T2	12-02-1998
			EP 0527936 A1	24-02-1993
			JP 3162375 B2	25-04-2001
			JP 5508333 T	25-11-1993
			WO 9116867 A1	14-11-1991
			US 5258043 A	02-11-1993
			AT 125441 T	15-08-1995
			AU 637605 B2	03-06-1993
			AU 5337990 A	26-09-1990
			CA 2050471 A1	03-09-1990
			DE 69021204 D1	31-08-1995
			DE 69021204 T2	07-12-1995
			EP 0461201 A1	18-12-1991
			ES 2077676 T3	01-12-1995
			JP 4504968 T	03-09-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2004/006530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5624463	A	JP 3100156 B2	16-10-2000
		WO 9009769 A1	07-09-1990
		US 5116374 A	26-05-1992
		US 5158574 A	27-10-1992
		US 5263984 A	23-11-1993
		AT 87452 T	15-04-1993
		AU 605723 B2	17-01-1991
		AU 2424588 A	13-02-1989
		DE 3879921 D1	06-05-1993
		DE 3879921 T2	14-10-1993
		EP 0324852 A1	26-07-1989
		JP 2500654 T	08-03-1990
		JP 2754027 B2	20-05-1998
		WO 8900413 A1	26-01-1989
US 5607474	A 04-03-1997	US 6013853 A	11-01-2000
		US 5876452 A	02-03-1999
		AU 3619293 A	03-09-1993
		CA 2117379 A1	19-08-1993
		DE 69307299 D1	20-02-1997
		EP 0625891 A1	30-11-1994
		HK 71597 A	06-06-1997
		JP 7503869 T	27-04-1995
		JP 2004000540 A	08-01-2004
		WO 9315694 A1	19-08-1993

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 レト・ルーギンビュール

スイス連邦 2544 ベトラッハ ビシュマツトシュトラーセ 12 エイチ・シー・ロベルト
・マティス・スティフツング方

Fターム(参考) 4C097 AA03 BB01 CC02 DD01 DD05 DD06 DD07 DD09 DD11 DD15
MM04